Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

Der Ammoniaktoleranz-Test (ATT) als Maß für die Leistungsfähigkeit der portocavalen und splenorenalen Anastomose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael Trieloff
aus Berlin

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0099

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

Der Ammoniaktoleranz-Test (ATT) als Maß für die Leistungsfähigkeit der portocavalen und splenorenalen Anastomose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Trieloff

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. R. Häring

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Borner

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 12. Dezember 1975

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	ZIELSETZUNG	4
1.	EINFÜHRUNG	5
1.1.	Anatomische Grundlagen und Pathologie der portalen Hypertension	5
1.2.	Operationsmethoden zur Druckentlastung	9
2.	DIE AUFGABE DER LEBER IM EIWEISS-STOFFWECHSEL	10
3.	AMMONIAKBESTIMMUNG IM BLUT	11
3.1.	Theoretische Voraussetzungen zur Durchführung	11
3.2.	Die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut	14
3.2.1.	Prinzip	14
3.2.2.	Reagenzien	14
3.2.3.	Herstellung der Lösungen	14
3.2.4.	Arbeitsanleitung	16
3.2.4.1.	Vorbereitung und Abnahme	16
3.2.4.2.	Füllung der Küvetten	17
3.2.4.3.	Messung	17
3.2.5.	Berechnung der Ammoniakkonzentration	17
3.2.6.	Allgemeine Hinweise	20
3.2.7.1.	Wertetabelle für Männer	21
3.2.7.2.	Wertetabelle für Frauen	24
3.3.	DER AMMONIAKTOLERANZ-TEST (ATT)	27
3.3.1.	Applikation des Ammoniaks und Verträglichkeit	27
3.3.2.	Arbeitsanleitung	27
3.3.2.1.	Vorbereitung und Abnahme	27
3.3.2.2.	Füllung der Küvetten beim ATT	28
4.	AUSWERTUNG DER AMMONIAKBESTIMMUNGEN	29
4.1.	Die absolute Ammoniaktoleranz	29
4.2.	Die relative Ammoniaktoleranz	30
4.3.	Patientengut	31
5.	ERGEBNISSE, TABELLARISCH ERFASSTE WERTE	33
6.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	38
7.	ZUSAMMENFASSUNG	45
8.	LITERATURVERZEICHNIS	47
	LEBENSLAUF	56

ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, fußend auf den Untersuchungen von Ziegler (50), Wagner et al. (42, 43), mit Hilfe der oralen Ammoniakbelastung ein Maß für die Leistungsfähigkeit portocavaler und splenorenaler Anastomosen zu finden.

Die Ammoniakbestimmung im Blut erfolgte enzymatisch und wurde nach den Angaben der Firma Boehringer Mannheim GmbH (30) modifiziert; die orale Applikation des Ammoniaks wurde den heutigen pharmakologischen Möglichkeiten angepaßt.

Die Ammoniaktoleranz der untersuchten Patienten wird in eine absolute und in eine relative Toleranz eingeteilt, die absolute als Maß für den augenblicklichen Zustand des Patienten, die relative als rechnerische Größe für das Maß des Umgehungskreislaufes.

Die Ergebnisse werden in µMol/l tabellarisch angegeben. Charakteristische Werte sind anhand von Graphiken erläutert.

1. EINFÜHRUNG

1.1. Anatomische Grundlagen und Pathologie der portalen Hypertension

Die portale Hypertension wurde erstmals 1909 von GILBERT und VILLARET (16) beschrieben. Die Grundursachen lassen sich in drei große Gebiete zusammenfassen:

1) Der prähepatische Block,
wie er z.B. bei Pfortaderthrombosen oder Milzvenenstenosen vorkommt, sei es durch isolierte Thrombosen oder durch tumuröse Verschlüsse.

2) Der intrahepatische Block,
wobei der Leberzirrhose die weitaus größte Bedeutung hierbei zugeschrieben werden kann.

3) Der posthepatische Block,
eine verhältnismäßig seltene Ursache der portalen Hypertension, die meist im Verschluß der v. hepatica oder v. cava inf. (Budd - Chiari - Syndrom) oder Rechtsherzinsuffizienzen (z.B. Pericarditis constrictiva) zu suchen ist.

Durch die portale Hypertension entsteht eine Stromumkehr des Blutes in einigen Gefäßen, die wir als natürliche portocavale Kollateralbahnen bezeichnen (2).

Hier sind zu nennen (35):

a) v. portae - v.lienalis - vv. gastricae breves - vv. cardiae - vv. oesophageae - v. brachiocephalica sin.

b) (v. lienalis) - v. gastrica sin. (= v. coronaria ventriculi) - vv. cardiae - vv. oesophageae, v. phrenica inf. sin.

c) v. portae - v. gastrica dextra - vv. cardiae - vv. oesophageae - v. hemiazygos

d) vv. chordae umbilicalis - v. lig. teretis, v.lig. falciformis - vv. paraumbilicales (hier tritt das Phänomen des caput medusae auf = Cruveilhier - v. Baumgarten - Syndrom)

e) vv. colicae sin. - v. testicularis sin., v. ovarica sin. - sowie bei plexus rectalis venosus (Hämorrhoiden) die vv. rectales mediae et inf., v. pudenda interna.

Als weitere portocavale Kollateralbahnen wären der Vollständigkeit halber noch zu nennen:

Venen der retroperitonealen Darmwandabschnitte mit Ästen der v. cava inf.,
Pfortaderäste zu den vv. lumbales, vv. renales, vv. suprarenales et capsularis renis,
vv. phrenicae inf. der Anlagerungsfläche der Leber an das Zwerchfell zu den intrahepatischen Pfortaderästen.

Die unter a) bis c) genannten Kollateralbahnen bilden die bei der portalen Hypertension so gefürchteten Oesophagusvarizen im plexus venosus oesophagei.

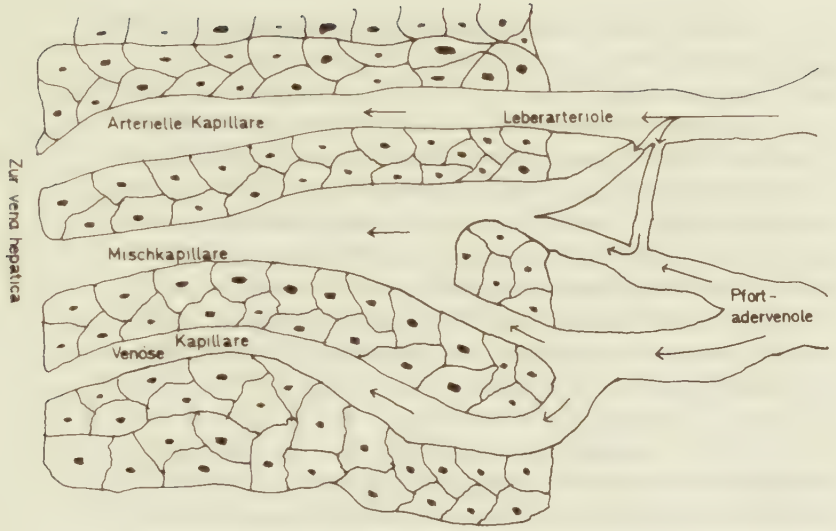

Abb. 1: Gefäßverhältnisse in der gesunden Leber (nach 32)

Abb. 2: Intrahepatischer Block, Gefäßverhältnisse in der Leber bei Leberzirrhose (nach 32)

Der unter der Nummer 2) genannte intrahepatische Block (siehe Abb. 1 und 2) bildet wohl die Hauptursache der portalen Hypertension. Er ist die Folge einer Leberzirrhose. Durch die zirrhotische Umwandlung der Leberzellen sind die Kapillaren teilweise verschlossen. Das Blut, das normalerweise durch die Pfortader herangebracht wird, kann kaum noch die Kapillaren durchdringen. Da der Druck der Leberarteriolen stärker ist, fließt auch noch arterielles Blut in die Pfortader. Das Blut in der Pfortader muß sich also einen anderen Weg suchen und fließt durch die oben genannten Kollateralen ab (32).

Infolge des vermehrten Blutandranges in den Kollateralen und der damit verbundenen Druckerhöhung werden diese dilatiert, es entstehen Varizen. Von dieser Varicosis ist besonders der Oesophagus im unteren Drittel betroffen (20). Durch äußere Einflüsse wie z.B. aufsteigende Magensäure aber auch starkes Husten oder schweres Heben - seltener durch harte Speisen - kann es zum Platzen der Oesophagusvarizen kommen.

Lebensgefahr besteht für den Patienten entweder durch Verbluten oder durch Verdauen des Blutes im Magen-Darm-Kanal, was durch eine Ammoniakintoxikation zum Leberkoma führen kann (23, 25, 33, 36).

Als Palliativmaßnahme gegen die Oesophagusvarizenblutung steht uns die Oesophagus/Magensonde nach Sengstaken und Blakemore zur Verfügung. Diese Behandlung kann zwar die Blutung zum Stillstand bringen, behebt die Gefahr einer neuen Blutung jedoch nicht. Hier hilft nur noch, sofern es der allgemeine Gesundheitszustand erlaubt, eine Operation, die den Druck in den Oesophagusvenen senkt (4, 11, 39, 47, 49).

1.2. Operationsmethoden zur Druckentlastung

Nachdem die Genfer Physiologen LAUTENBACH (24) und SCHIFF (29) in der Mitte des vorigen Jahrhunderts tierexperimentell eine Einengung der v. portae durchgeführt hatten, nahm im Jahre 1877 der russische Chirurg Nikolaus von ECK (13) beim Hund die erste Seit-zu Seit-Anastomose zwischen v. portae und v.cava inf. vor. Die schweren Intoxikationserscheinungen bewogen ECK wie auch 1882 STOLNIKOW (38), diese Operation nicht beim Menschen durchzuführen. 1901 mißlang LENOIR (ref. nach 16) in Frankreich die erste Operation dieser Art beim Menschen. In den Jahren 1902 und 1903 wurden die ersten End-zu Seit-Anastomosen von TANSINI (40) und VIDAL (41) vorgeschlagen, wobei VIDAL diese Operation 1903 bei einer Patientin mit Aszites durchführte. Sechs Wochen nach diesem Eingriff entstand der Aszites erneut.

Erst im Jahre 1911 wurde dieses chirurgische Problem von FRANKE und JERUSALEM (ref. nach 16) erstmals auf einem deutschen Ärztekongress beschrieben. 1912 operierte ROSENSTEIN (28) zum ersten Male eine 60jährige Patientin mit Leberzirrhose und Aszites erfolgreich, genauso 1935 KLEINSCHMIDT (22) und 1939 JUZBASIC (21). 1945 erst, also fast 70 Jahre nach ECKS Tierversuchen, wurden portocavale Anastomosen von WHIPPLE, BLAKEMORE und LORD (2, 3, 16, 32) als gezielte chirurgische Therapie häufiger angewandt.

Bis zum Jahre 1953 waren diese portocavalen Anastomosen nur mit dem Ziel durchgeführt worden, einen Aszites zu beseitigen. Eine Leberzirrhose wurde sogar als Kontraindikation angesehen. GÜTGEMANN in Bonn führte

dann 1953 die ersten splenorenalen Anastomosen und 1954 die ersten portocavalen Anastomosen (16) bei Oesophagusvarizen durch. Die Rezidivblutungsquote wird bei portocavalen Anastomosen in der Weltliteratur mit weniger als 3 % bis höchstens 20 % angegeben (2, 3, 16, 32). Die Rezidivblutungsquote bei splenorenalen Anastomosen liegt höher, da das Gefäßlumen der v. lienalis oft nicht ausreicht, um eine vollständige Druckentlastung herbeizuführen. Außerdem ist hier die Gefahr der Thrombosierung größer.

2. DIE AUFGABE DER LEBER IM EIWEISS-STOFFWECHSEL

Eine der Aufgaben der Leber ist es, die durch die Pfortader zugeführten Aminosäuren umzusetzen. Bei der Spaltung der Aminosäuren entstehen einfache organische Säuren und Ammoniak. Ammoniak stellt für den menschlichen Körper einen mehr oder weniger starken Giftstoff dar. Eine alleinige Ausscheidung durch die Niere würde eine Verteilung im ganzen Körper voraussetzen. Deshalb übernimmt die Leber die Aufgabe, Ammoniak in eine nicht giftige Verbindung überzuführen. Dies erfolgt über den Harnstoffzyklus: Mit Hilfe von zwei Molekülen Adenosintriphosphat (ATP) wird Ammoniak in Carbamylphosphat umgewandelt. Carbamylphosphat geht mit Ornithin die Verbindung zum Citrullin ein. Citrullin wird mit Asparaginsäure zu Argininosuccinat und unter Fumarsäureabspaltung zu Arginin. Unter Abspaltung von Isoharnstoff wird das Arginin wieder zu Ornithin und ist bereit, ein neues Molekül Carbamylphosphat aufzunehmen. Währenddessen wandelt sich der Isoharnstoff in Harnstoff um und kann so über die Nieren ausgeschieden werden. Harnstoff ist in diesen Mengen nicht mehr als toxisch zu bezeichnen.

Den Harnstoffzyklus können auch die meisten anderen Zellen des Körpers, insbesondere Muskelzellen, durchführen, jedoch ist nur die Leber in der Lage, diese großen Mengen an NH_3, wie sie mit der Nahrung zugeführt werden, zu verarbeiten.

Bei der portocavalen und teilweise auch bei der splenorenalen Anastomose wird das Blut, das mit Aminosäuren und dem durch die Darmbakterien hergestellten Ammoniak angereichert ist, primär nicht mehr die Leber erreichen, sondern durch den ganzen Körper fließen. Hierbei entsteht oft, wenn nicht medikamentös und diätetisch eingegriffen wird, das Krankheitsbild des periodischen Stupors, das bis zur portosystemischen Enzephalopathie und zu komatösen Zuständen führen kann. Nach Untersuchungen von SIEGENTHALER (34) kann bei Membranschädigungen der Hirnzellen jedoch nur der an organische Säuren gebundene Ammoniak (in Form von Glutamin) zu schädigenden Einflüssen führen, während der ionisierte Ammoniak keine toxische Wirkung haben soll. Aus diesem Grunde haben wir unsere Patienten, die entweder eine portocavale oder eine splenorenale Anastomose haben, mit Ammoniumchlorid belastet.

3. AMMONIAKBESTIMMUNG IM BLUT

3.1. Theoretische Voraussetzungen zur Durchführung

Ammoniumsalze werden vom Darm sehr rasch und leicht resorbiert und gelangen normalerweise ausschließlich mit dem Pfortaderblut zur Leber. Bestehen aber Umgehungskreisläufe zwischen dem Pfortaderstromgebiet und dem systemischen Kreislauf (spontane oder operative Anastomosen), so wird nur ein Teil der Ammoniumsalze

direkt den Weg über die Pfortader nehmen (48). Auf diesen Gedanken begründeten C. van CAULAERT und C. DEVILLER (6) 1932 ihre ersten Tests zur Bestimmung der Ammoniaktoleranz. Seit dieser Zeit sind von vielen Autoren orale Ammoniaktoleranztests beschrieben worden, so z. B. 1956 von EISEMAN (15), 1960 von EGENSE (14), 1962 von HENNRICH (18, 19), 1967 von CONN (7, 8, 9, 10), 1968 von ZIEGLER (50) und 1969 von WAGNER (42, 43, 44, 45). Alle Autoren unterscheiden sich in der Art der Ammoniakapplikation (Ammoniumchlorid oder -citrat) sowie in der Bestimmungsmethode. Die unterschiedlichen Methoden und Konzentrationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1:

Ammoniakkonzentration im peripheren venösen Blut bei Lebergesunden; Zusammenfassung der Methoden und Untersucher (vervollständigt nach EßER (16) und umgerechnet auf µMol/l)

Autor		Methode	µMol/l Blut
Conway	(1933)	Conway	25 - 39
Monguio und Krause	(1934)	-	23
McDermott jr.et al.	(1954)	-	28
Riddel u.McDermott	(1954)	-	31
Seegmiller et al.	(1954)	Conway	72
Bessman u. Bessman	(1955)	C.modifiziert nach Seligson	43
Phear et al.	(1955)	C.modifiziert	43
White	(1955)	Conway	44
Calcins	(1956)	Conway	44
Eiseman et al.	(1956)	Conway	50 -144
Gordon	(1956)	-	111
Varay und Masson	(1956)	Conway	28
Zimmermann u. Korn	(1956)	Conway	24 - 83
Rissel et al.	(1957)	-	25
Hennrich u. Breuer	(1958)	Teorell	22 - 30
Zöllner und Birk	(1958)	C.modifiziert	25 - 33
Conn	(1960)	Seligson	33 - 83
Egense	(1960)	Seligson	26 - 74
Schreiber	(1962)	Teorell	41
Breuer et al.	(1963)	C.modifiziert	39
Schmidt u. Schwarz	(1966)	Schmidt und Schwarz	17 - 67
Wagner et al.	(1969)	Müller - Beissenhirtz	21
Boehringer Mannheim GmbH	(1970)	Schmidt modifiziert	15 - 71
Eigene Versuche	(1972-74)	Schmidt modifiziert	47 -106

3.2. Die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut

3.2.1. Prinzip

Ammoniak, α-Ketoglutarat und NADH reagieren unter Zugabe von Glutamatdehydrogenase zu L-Glutamat, NAD und Wasser.

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + NH_4^+ + NADH \longrightarrow \text{L-Glutamat} + NAD + H_2O$$

Die NADH-Abnahme, die proportional der Ammoniak-Konzentration ist, läßt sich im Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm leicht bestimmen.

Die hier beschriebene Methode ist nach den Angaben der Firma Boehringer Mannheim GmbH bzw. F.H. Schmidt et al. (30) modifiziert worden.

3.2.2. Reagenzien

1) Triäthanolamin-Hydrochlorid
2) α-Ketoglutarsäure
3) Reduziertes ß-Nicotinamid-adenin-dinucleotid
4) Glutamatdehydrogenase in Glycerin
5) Perchlorsäure 1,0 N
6) Perchlorsäure 0,5 N
7) NaOH ca. 4 N
8) NaOH ca. 1 N
(9) Ammoniak-Standardlösung 100 µg/ 100 ml Aqua dest.

3.2.3. Herstellung der Lösungen

1) Pufferlösung (2,0 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,6)
   37,14 g Triäthanolamin-Hydrochlorid unter Erwärmen

im Wasserbad mit 50 ml bidest. Wasser lösen und mit ca. 20 ml 4 N NaOH auf pH 7,6 einstellen. Der pH sollte mit dem pH-Meter (z.B. Typ Astrup) kontrolliert werden. Bidest. Wasser auf 100 ml auffüllen. Nur bei Raumtemperatur lagern! 6 Monate haltbar.

2) α-Ketoglutarsäure (34 mM)
50 mg α-Ketoglutarsäure mit 9,4 ml bidest.Wasser lösen und mit ca. 0,6 ml 1N NaOH neutralisieren. Der pH muß auch hier mit Hilfe des pH-Meters auf 7,0 eingestellt werden.
Bei ca. +4°C 4 Wochen haltbar.

3) NADH (3 mM)
20 mg NADH - Na_2 mit 10 ml bidest. Wasser lösen.
Bei ca. +4°C 4 Wochen haltbar.

4) Glutamat-Dehydrogenase (20 mg GLDH/2 ml Glycerin)
GLDH-Lösung unverdünnt anwenden.
Bei ca. +4°C 6 Monate haltbar.

5) Perchlorsäure (ca. 1N)

6) Perchlorsäure (ca. 0,5 N)
1N Perchlorsäure mit bidest. Wasser 1:1 verdünnen.

7) Natronlauge (ca. 4N)
16,0 g Natriumhydroxid mit bidest. Wasser lösen und auf 100 ml auffüllen.

8) Natronlauge (ca. 1N)
5 ml 4N Natronlauge mit 15 ml bidest. Wasser verdünnen.

(9) Ammoniak-Standardlösung (100 µg NH_4^+ auf 100 ml Wasser)
0,367 mg Ammoniumsulfat mit bidest. Wasser lösen und auf 100 ml auffüllen.
Die Herstellung einer Ammoniak-Standardlösung ist nur erforderlich, wenn die Ammoniakbestimmung im Blut durch eine standardisierte Lösung kontrolliert werden soll.

3.2.4. Arbeitsanleitung

3.2.4.1. Vorbereitung und Abnahme

Kein Kapillarblut verwenden! Immer drei Bestimmungen parallel durchführen! Unsere Bestimmungen erfolgten im venösen Blut.
Man füllt in zwei Spitzröhrchen je 4 ml eiskalte 1N Perchlorsäure, nimmt dem Patienten 8 ml Blut mit einer Einmalspritze ab und füllt es sofort in ein Reagenzglas. Daraus pipettiert man unverzüglich je 4 ml in die Spitzröhrchen mit der Perchlorsäure. Ein Versetzen des Blutes mit Heparin oder Natriumcitrat ist nicht zu empfehlen, da die Reaktion hierdurch empfindlich gestört wird. Die Spitzröhrchen werden mit Parafilm verschlossen und gut geschüttelt. Der Transport sollte nur im Eisbecher erfolgen. Anschließend werden sie 10 Minuten bei 3000 U/Min zentrifugiert. Der Überstand wird nach dem Zentrifugieren in ein anderes Spitzröhrchen abfiltriert.

Die Ammoniakbestimmung sollte innerhalb einer Stunde beginnen; das Plasma/Säure-Gemisch muß während dieser Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden. In der Zwischenzeit markiert man Küvetten (d = 2 cm) mit den Symbolen I, II, III, L1, L2 und L3. Zur Füllung der Küvetten empfehlen sich Glaspipetten. Bei der Verwendung von Eppendorf-Pipetten kann die Reaktion gestört werden.

3.2.4.2. Füllung der Küvetten

Angaben jeweils in ml.

Küvetten	I	II	III	L1	L2	L3
Puffer	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
0,5N Perchlorsäure				1,0	1,0	1,0
Überstand des Zentr.	1,0	1,0	1,0			
	gut mischen					
α-Ketoglutarat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
NADH	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	gut mischen					

Das Photometer wird jetzt gegen Luft auf 0 und 100 bzw. ∞ geeicht. Dann wird die Ausgangsextinktion der sechs gefüllten Küvetten gemessen. Die Zugabe der Glutamat-Dehydrogenase kann mit einer Eppendorf-Pipette erfolgen.

GLDH	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
	gut mischen					

3.2.4.3. Messung

Eine Stunde nach Zugabe der Glutamat-Dehydrogenase wird erneut die Extinktion gemessen, nachdem das Photometer wieder geeicht worden ist. Eine spätere Ablesung führt zu falschen Ergebnissen. Gemessen wird die Extinktionsabnahme innerhalb von 60 Minuten.

3.2.5. Berechnung der Ammoniakkonzentration

Für die Berechnung der Extinktionsdifferenz gilt die folgende Formel:

$\Delta E = (A_{Pr.} - E_{60\ Pr.}) - (A_{L.} - E_{60\ L.})$

ΔE = Extinktionsdifferenz der Probe

$A_{Pr., L.}$ = Ausgangsextinktion der Probe, des Leerwertes

$E_{60\ Pr., L.}$ = Extinktion der Probe, des Leerwertes nach 60 Minuten

ΔE entspricht einer bestimmten Menge Ammoniak c in der Probe, ausgedrückt in µMol/l Blut. Für die Berechnung von c gilt allgemein folgende Formel:

$$c = \Delta E \cdot \frac{1000}{\varepsilon \cdot d} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \ (\mu Mol/l)$$

ε ist der Extinktionskoeffizient von NADH, er beträgt bei einer Wellenlänge von 366 nm 3,3 $cm^2/\mu Mol$.
d ist die Schichtdicke der Küvette (2 cm).
V ist das Volumen der gesamten Flüssigkeit in der Küvette (3,44 ml)
v entspricht der Menge Flüssigkeit (Plasma/Säure bzw. Standard/Säure), die zur Untersuchung in die Küvette gegeben wurde (1 ml).
F ist der Verdünnungsfaktor der zu untersuchenden Flüssigkeit, er ist geschlechtsabhängig; zur Berechnung ist bei der Blutuntersuchung das spezifische Gewicht des Blutes (1,0595 bei Männern und 1,0530 bei Frauen) sowie der Flüssigkeitsgehalt des Blutes (79,526 % bei Männern und 81,038 % bei Frauen) zu berücksichtigen (12).

Setzen wir 2 ml Blut und 2 ml Perchlorsäure ein, so ergibt sich für F bei Männern

$$F_{♂} = \frac{(2{,}0 \cdot 1{,}0595 \cdot 0{,}79526) + 2{,}0}{2{,}0} = 1{,}842578$$

und bei Frauen

$$F_{♀} = \frac{(2{,}0 \cdot 1{,}0530 \cdot 0{,}81038) + 2{,}0}{2{,}0} = 1{,}853330$$

Daraus folgt für die Ammoniakkonzentration bei der Bestimmung im Blut von Männern:

$$c\,♂\ (\mu Mol/l) = \Delta E \cdot 960$$

Bei Frauen gilt

$$c\,♀\ (\mu Mol/l) = \Delta E \cdot 966$$

Sollte eine Angabe in µg/100 ml gewünscht sein, so gilt bei Männern

$$c\,♂\ (\mu Mol/l) = \Delta E \cdot 1733$$

bei Frauen

$$c\,♀\ (\mu g/100\ ml) = \Delta E \cdot 1743,$$

da hierbei die oben genannte Formel noch mit dem Molekulargewicht von NH_4^+ (= 18,04) multipliziert werden und die Umrechnung auf 100 ml erfolgen muß. Die Angabe in µg/100 ml ergibt sich aus µMol/l · 1,804.

Läßt man zur Kontrolle eine Ammoniak-Standardlösung mitlaufen, die man 1:1 mit 1N Perchlorsäure versetzt hat und dann weiterhin so behandelt, wie das Blut in Kapitel 3.2.4.2. beschrieben, so gilt, da der Verdünnungsfaktor F = 2,0 ist:

$$c_{\text{Standard}}\ (\mu g/100\ ml) = \Delta E \cdot 1881$$

Daraus folgt für einen Standard-Test, der fehlerlos und störungsfrei verlaufen ist:

$$\Delta E_{\text{Standard}} = 0{,}053$$

Es hat sich gezeigt, daß eine Berechnung der Mittelwerte der Ammoniakkonzentrationen bzw. von Δ E der Küvetten L1 - L3 dem tatsächlichen Ergebnis am nächsten kommt. Außerdem läßt sich bei je drei Ergebnissen pro Test ein Fehlwert leicht eleminieren.

In den Wertetabellen auf den nächsten Seiten sind die Kommastellen nur zur genaueren Ermittlung der Mittelwerte angegeben, ansonsten haben wir sie bei unseren Ergebnissen (Kapitel 5) weggelassen bzw. auf- oder abgerundet.

3.2.6. Allgemeine Hinweise

Die Ammoniakbestimmung ist äußerst störanfällig. Geringste Pipettier- und Rührfehler führen schon zu falschen Ergebnissen. In Räumen, in denen viel mit Ammoniak gearbeitet wird, sollte diese Bestimmung nicht durchgeführt werden. Sind in der Bestimmungssubstanz hohe Ammoniakwerte zu erwarten (über 500 µMol/l), so ist der Überstand des Zentrifugates 1 : 1 mit bidest. Wasser zu verdünnen und das Ergebnis mit 2 zu multiplizieren.

3.2.7.1. Wertetabelle für Männer in µMol/l (Δ E · 960)

Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l
0,030	28,8	0,060	57,6	0,090	86,4
31	29,8	61	58,6	91	87,4
32	30,7	62	59,5	92	88,3
33	31,7	63	60,5	93	89,3
34	32,6	64	61,4	94	90,2
35	33,6	65	62,4	95	91,2
36	34,6	66	63,4	96	92,2
37	35,5	67	64,3	97	93,1
38	36,5	68	65,3	98	94,1
39	37,4	69	66,2	99	95,0
0,040	38,4	0,070	67,2	0,100	96,0
41	39,4	71	68,2	101	97,0
42	40,3	72	69,1	102	97,9
43	41,3	73	70,1	103	98,9
44	42,2	74	71,0	104	99,8
45	43,2	75	72,0	105	100,8
46	44,2	76	73,0	106	101,8
47	45,1	77	73,9	107	102,7
48	46,1	78	74,9	108	103,7
49	47,0	79	75,8	109	104,6
0,050	48,0	0,080	76,8	0,110	105,6
51	49,0	81	77,8	111	106,6
52	49,9	82	78,7	112	107,5
53	50,9	83	79,7	113	108,5
54	51,8	84	80,6	114	109,4
55	52,8	85	81,6	115	110,4
56	53,8	86	82,6	116	111,4
57	54,7	87	83,5	117	112,3
58	55,7	88	84,5	118	113,3
59	56,7	89	85,4	119	114,2

ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l
0,120	115,2	0,150	144,0	0,180	172,8
121	116,2	151	145,0	181	173,8
122	117,1	152	145,9	182	174,7
123	118,1	153	146,9	183	175,7
124	119,0	154	147,8	184	176,6
125	120,0	155	148,8	185	177,6
126	121,0	156	149,8	186	178,6
127	121,9	157	150,7	187	179,5
128	122,9	158	151,7	188	180,5
129	123,8	159	152,6	189	181,4
0,130	124,8	0,160	153,6	0,190	182,4
131	125,8	161	154,6	191	183,4
132	126,7	162	155,5	192	184,3
133	127,7	163	156,5	193	185,3
134	128,6	164	157,4	194	186,2
135	129,6	165	158,4	195	187,2
136	130,6	166	159,4	196	188,2
137	131,5	167	160,3	197	189,1
138	132,5	168	161,3	198	190,1
139	133,4	169	162,2	199	191,0
0,140	134,4	0,170	163,2	0,200	192,0
141	135,4	171	164,2	201	193,0
142	136,3	172	165,1	202	193,9
143	137,3	173	166,1	203	194,9
144	138,2	174	167,0	204	195,8
145	139,2	175	168,0	205	196,8
146	140,2	176	169,0	206	197,7
147	141,1	177	169,9	207	198,7
148	142,1	178	170,9	208	199,7
149	143,0	179	171,8	209	200,6

ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l
0,210	201,6	0,230	220,8	0,250	240,0
211	202,6	231	221,8	251	241,0
212	203,5	232	222,7	252	241,9
213	204,5	233	223,7	253	242,9
214	205,4	234	224,6	254	243,8
215	206,4	235	225,6	255	244,8
216	207,4	236	226,6	256	245,8
217	208,3	237	227,5	257	246,7
218	209,3	238	228,5	258	247,7
219	210,2	239	229,4	259	248,6
0,220	211,2	0,240	230,4	0,260	249,6
221	212,2	241	231,4	261	250,6
222	213,1	242	232,2	262	251,5
223	214,1	243	233,3	263	252,5
224	215,0	244	234,2	264	253,4
225	216,0	245	235,2	265	254,4
226	216,9	246	236,2	266	255,4
227	217,9	247	237,1	267	256,3
228	218,9	248	238,1	268	257,3
229	219,8	249	239,0	269	258,2

3.2.7.2. Wertetabelle für Frauen in µMol/l (Δ E · 966)

Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l
0,030	29,0	0,060	58,0	0,090	86,9
31	29,9	61	58,9	91	87,9
32	30,9	62	59,9	92	88,9
33	31,9	63	60,9	93	89,8
34	32,8	64	61,8	94	90,8
35	33,8	65	62,8	95	91,8
36	34,8	66	63,8	96	92,7
37	35,7	67	64,7	97	93,7
38	36,7	68	65,7	98	94,7
39	37,7	69	66,7	99	95,6
0,040	38,6	0,070	67,6	0,100	96,6
41	39,6	71	68,6	101	97,6
42	40,6	72	69,6	102	98,5
43	41,5	73	70,5	103	99,5
44	42,5	74	71,5	104	100,5
45	43,5	75	72,5	105	101,4
46	44,4	76	73,4	106	102,4
47	45,4	77	74,4	107	103,4
48	46,4	78	75,3	108	104,3
49	47,3	79	76,3	109	105,3
0,050	48,3	0,080	77,3	0,110	106,3
51	49,3	81	78,2	111	107,2
52	50,2	82	79,2	112	108,2
53	51,2	83	80,2	113	109,2
54	52,2	84	81,1	114	110,1
55	53,1	85	82,1	115	111,1
56	54,1	86	83,1	116	112,1
57	55,1	87	84,0	117	113,0
58	56,0	88	85,0	118	114,0
59	57,0	89	86,0	119	115,0

Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l	Δ E	µMol/l
0,120	115,9	0,150	144,9	0,180	173,9
121	116,9	151	145,9	181	174,8
122	117,9	152	146,8	182	175,8
123	118,8	153	147,8	183	176,8
124	119,8	154	148,8	184	177,7
125	120,8	155	149,7	185	178,7
126	121,7	156	150,7	186	179,7
127	122,7	157	151,7	187	180,6
128	123,6	158	152,6	188	181,6
129	124,6	159	153,6	189	182,6
0,130	125,6	0,160	154,6	190	183,5
131	126,5	161	155,5	191	184,5
132	127,5	162	156,5	192	185,5
133	128,5	163	157,5	193	186,4
134	129,4	164	158,4	194	187,4
135	130,4	165	159,4	195	188,4
136	131,4	166	160,4	196	189,3
137	132,3	167	161,3	197	190,3
138	133,3	168	162,3	198	191,3
139	134,3	169	163,3	199	192,2
0,140	135,2	0,170	164,2	0,200	193,2
141	136,2	171	165,2	201	194,2
142	137,2	172	166,2	202	195,1
143	138,1	173	167,1	203	196,1
144	139,1	174	168,1	204	197,1
145	140,1	175	169,1	205	198,0
146	141,0	176	170,0	206	199,0
147	142,0	177	171,0	207	200,0
148	143,0	178	171,9	208	200,9
149	143,9	179	172,9	209	201,9

ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l	ΔE	µMol/l
0,210	202,9	0,230	222,2	0,250	241,5
211	203,8	231	223,1	251	242,5
212	204,8	232	224,1	252	243,4
213	205,8	233	225,1	253	244,4
214	206,7	234	226,0	254	245,4
215	207,7	235	227,0	255	246,3
216	208,7	236	228,0	256	247,3
217	209,6	237	228,9	257	248,3
218	210,6	238	229,9	258	249,2
219	211,6	239	230,9	259	250,2
0,220	212,5	0,240	231,8	0,260	251,2
221	213,5	241	232,8	261	252,1
222	214,5	242	233,8	262	253,1
223	215,4	243	234,7	263	254,1
224	216,4	244	235,7	264	255,0
225	217,4	245	236,7	265	256,0
226	218,3	246	237,6	266	257,0
227	219,3	247	238,6	267	257,9
228	220,2	248	239,6	268	258,9
229	221,2	249	240,5	269	259,9

3.3. DER AMMONIAKTOLERANZ-TEST (ATT)

3.3.1. Applikation des Ammoniaks und Verträglichkeit

Für die orale Ammoniakbelastung haben wir uns Gelatinekapseln à 0,5 g Ammoniumchlorid (NH_4Cl) hergestellt. Wir halten diese Applikationsform für die beste, da Ammoniumchlorid von äußerst bitterem und beißendem Geschmack ist und wir einem Erbrechen der Patienten von dieser Seite her vorbeugen wollten. Die Patienten mußten sechs Kapseln (= 3 g) zu sich nehmen, was wegen der geringen Größe der Kapseln und der Einnahme mit 200 ml Wasser als nicht unangenehm empfunden wurde.

Die Patienten waren vor der Einnahme mindestens 14 Stunden nüchtern, sie durften während dieser Zeit auch keine Getränke außer Leitungswasser zu sich nehmen.

Die Verträglichkeitsskala der Kapseln reichte von der Angabe "gar keine Beschwerden" über Hitzegefühl im Gesicht bis zum Erbrechen bei einer besonders schwierigen und dolenten Patientin.

Nur wenige Patienten sprachen sonst über eine leichte Übelkeit etwa zehn Minuten nach Einnahme der Kapseln, die aber sehr schnell wieder abklang.

3.3.2. Arbeitsanleitung

3.3.2.1. Vorbereitung und Abnahme

Man füllt 50 ml Pufferlösung in einen 100 ml Kolben. Dann gibt man 25 ml 1N Perchlorsäure in einen 50 ml Kolben und füllt diesen mit der gleichen Menge Aqua bidest. auf. Somit hat man im 50 ml Kolben 0,5N Per-

chlorsäure für vier Ammoniakbestimmungen (= 24 Küvetten). Direkt vor der ersten Blutabnahme werden zu den 50 ml Pufferlösung je 5 ml α-Ketoglutarat und 5 ml NADH zugegeben. Dieses Gemisch ist fünf Stunden und nur bei Raumtemperatur haltbar.

Nach Abnahme des Blutes wird dem Patienten das Ammoniumchlorid verabreicht. 45, 90 und 135 Minuten nach Einnahme der Kapseln wird abermals Blut abgenommen und der Ammoniakgehalt bestimmt.

3.3.2.2. Füllung der Küvetten beim ATT

Angaben jeweils in ml

Küvetten	I	II	III	L1	L2	L3
Testgemisch	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
0,5 N Perchlorsäure				1,0	1,0	1,0
Überstand des Zentr.	1,0	1,0	1,0			

Gut mischen und Ausgangsextinktion messen. Dann GLDH zugeben.

GLDH	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

Gut mischen und nach einer Stunde die Extinktion messen. Die Berechnung erfolgt wie in Kapitel 3.2.5. beschrieben.

4. AUSWERTUNG DER AMMONIAKBESTIMMUNGEN

4.1. Die absolute Ammoniaktoleranz

Es wurden bei unseren Patienten vier Ammoniakbestimmungen vorgenommen, und zwar eine Bestimmung vor der Belastung und drei Messungen im Abstand von jeweils 45 Minuten nach der Einnahme der Ammoniumchlorid-Kapseln. Die Ergebnisse sind den Tabellen in Kapitel 5 zu entnehmen.

Ist eine graphische Darstellung erwünscht, trägt man in Abhängigkeit von der Zeit die Ammoniakkonzentration in ein Koordinatensystem ein (Horizontalachse = Zeit, Vertikalachse = Ammoniakkonzentration im Blut), wie es an dem Beispiel in Abb. 3 zu sehen ist.

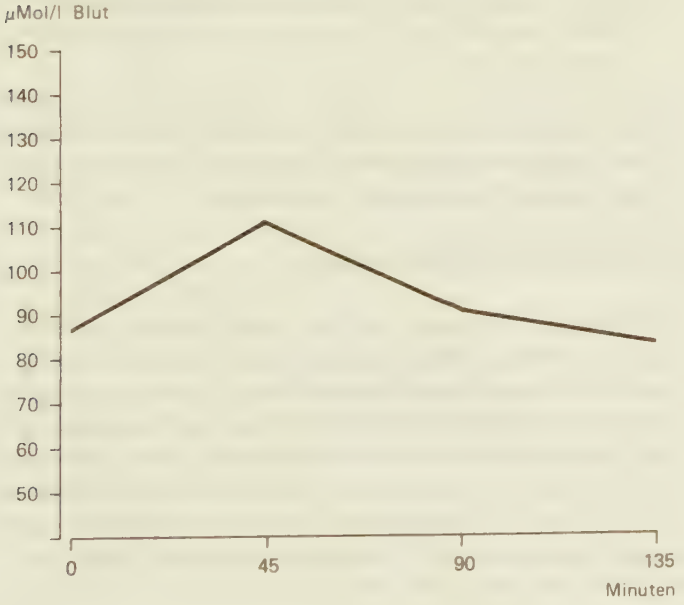

Abb. 3: Absolute Ammoniaktoleranz, Pat.I. G.,♀, 25 J. (Tabelle 2 Nr. 7)

Somit hat man das Maß der absoluten Ammoniaktoleranz erhalten. Die absolute Ammoniaktoleranz ergibt sich aus dem Anstieg der Kurve über den Nüchternwert (vor Einnahme der Kapseln) hinaus.

Die Höhe des Nüchternwertes ist bei jedem Menschen verschieden und abhängig

1) vom Füllungszustand seines Darmes (46) (aus diesem Grunde haben wir 14 Stunden Nahrungskarenz vor Durchführung des Tests verlangt),

2) von seiner Muskelmasse, da der Harnstoffzyklus auch im Muskel abläuft. Aus diesem Grunde fanden wir (wie auch BACH et al. (1) und MÜTING (27)) unterschiedliche Blutammoniakwerte für Männer und Frauen, die nicht mit dem geschlechtsabhängigen spezifischen Gewicht und Flüssigkeitsgehalt des Blutes zu erklären sind,

3) vom Zustand seiner Leber. Patienten mit einer Leberzirrhose haben meistens auch einen höheren Blutammoniakgehalt als primär Gesunde.

4.2. Die relative Ammoniaktoleranz

Um die Werte der einzelnen Patienten besser vergleichen zu können, haben wir den Begriff der relativen Ammoniaktoleranz geprägt: Bei der relativen Ammoniaktoleranz wird der Nüchternwert aller Patienten gleich Null gesetzt, alle anderen Werte bauen sich darauf auf. Es läßt sich auf diese Art leicht eine Unterscheidung der einzelnen Reaktionstypen des Patientengutes vornehmen. Nach diesem Prinzip handelten auch WAGNER et al. (42) und STALLKAMP et al. (37).

4.3. Patientengut

Unsere Untersuchungen wurden an vier verschiedenen Patientenkollektiven durchgeführt:

1) Keine Erkrankungen des portosystemischen Gebietes
2) Patienten mit unbehandelter portaler Hypertension
3) Zirrhotiker mit portocavaler Anastomose
4) Zirrhotiker mit splenorenaler Anastomose

4.3.1. Patienten ohne Erkrankung des portosystemischen Gebietes

Es wurden sechs gesunde Menschen untersucht, der Rest war mit einer Analfistel, einer Umbilikalhernie oder einer Drahtentfernung nach Patellafraktur stationär aufgenommen worden.

4.3.2. Patienten mit unbehandelter portaler Hypertension

Es wurden nur Patienten untersucht, die zum Testzeitpunkt keine Oesophagusvarizenblutung hatten. Zwei Patienten wurden wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht operiert. Bei beiden Fällen war auch der ATT entsprechend verändert.

Zwei Kranke mit einer schlechten Ammoniaktoleranz wurden operiert und kamen postoperativ ins Leberkoma. Todesursache war einmal eine Rezidivblutung aus Oesophagusvarizen, zum anderen ein subphrenischer Abszeß.

Die restlichen Patienten mit portaler Hypertension wurden operiert und überstanden diese Operation gut.

4.3.3. Zirrhotiker mit portocavaler Anastomose

Von diesen Patienten liegen keine präoperativen Werte vor. Postoperativ wurde frühestens nach 14 Tagen und spätestens nach drei Jahren ein ATT durchgeführt.

4.3.4. Zirrhotiker mit splenorenaler Anastomose

Die Untersuchungen erfolgten frühestens drei Wochen und spätestens drei Jahre nach der Operation.

5. Ergebnisse, Tabellarisch erfaßte Werte

5.1. Patienten ohne Erkrankung des portosystemischen Gebietes

Nr.	Name	absolute AT nach ...Min. 0	45	90	135	relative AT nach...Min. 0	45	90	135
1	O.H. ♂, 30 J.	47	87	97	74	0	40	50	27
2	G.B. ♀, 29 J.	70	125	75	73	0	55	5	3
3	B.S. ♀, 44 J.	84	80	92	80	0	-4	8	-4
4	C.C. ♀, 26 J.	105	133	107	101	0	28	2	-4
5	H.R. ♂, 48 J.	106	109	103	103	0	3	-3	-3
6	M.T. ♂, 25 J.	91	104	99	89	0	13	8	-2
7	I.G. ♀, 25 J.	86	110	91	83	0	24	14	-3
8	M.K. ♀, 28 J.	101	105	107	102	0	4	6	1
9	G.F. ♂, 24 J.	82	107	95	86	0	24	12	4
	Mittelwerte	86	107	96	88	0	21	10	2

Tabelle 2

5.2. Patienten mit unbehandelter portaler Hypertension

Nr.	Name	absolute AT nach...Min. 0	45	90	135	relative AT nach...Min. 0	45	90	135
1	K.W. ♀, 47 J.	156	173	157	156	0	17	1	0
2	G.G. ♂, 48 J.	173	224	215	165	0	51	42	-8
3	G.G. ♀, 51 J.	133	208	225	192	0	75	92	59
4	H.F. ♂, 44 J.	140	261	210	169	0	121	70	29
5	L.F. ♂, 46 J.	111	129	108	115	0	18	-3	4
6	K.Y. ♂, 31 J.	118	122	121	120	0	4	3	2
7	K.H. ♂, 30 J.	115	106	120	131	0	-9	5	16
8	H.S. ♂, 40 J.	126	187	166	140	0	61	40	14
9	A.A. ♂, 55 J.	127	141	173	133	0	14	46	6
	Mittelwerte	133	172	166	147	0	39	33	14

Tabelle 3

5.3. Patienten mit portocavaler Anastomose

Nr.	Name	absolute AT nach...Min. 0	45	90	135	relative AT nach...Min. 0	45	90	135
1	K.E. ♂, 56 J.	60	107	132	85	0	47	72	25
2	S.S. ♀, 70 J.	52	45	73	60	0	-7	21	08
3	H.O. ♂, 62 J.	137	302	356	282	0	165	218	145
4	M.S. ♀, 30 J.	115	242	242	219	0	127	127	104
5	C.J. ♀, 58 J.	205	328	298	312	0	123	93	107
6	E.E. ♀, 58 J.	104	220	232	334	0	116	128	230
7	M.U. ♀, 69 J.	121	303	294	365	0	182	173	244
8	G.S. ♂, 61 J.	162	221	274	315	0	59	112	153
	Mittelwerte	120	221	238	247	0	101	118	127

Tabelle 4

5.4. Patienten mit splenorenaler Anastomose

Nr.	Name	absolute AT nach...Min. 0	45	90	135	relative AT nach...Min. 0	45	90	135
1	H.F. ♂, 44 J.	145	280	277	192	0	135	132	47
2	L.F. ♂, 46 J.	119	134	162	109	0	15	43	-10
3	K.Y. ♂, 31 J.	145	162	146	160	0	17	1	15
4	R.S. ♂, 61 J.	140	229	262	153	0	89	122	13
5	G.B. ♂, 71 J.	217	214	217	203	0	-3	0	-14
6	K.H. ♂, 30 J.	100	100	95	99	0	0	-5	0
7	H.S. ♂, 40 J.	150	263	279	199	0	113	129	49
8	A.A. ♂, 55 J.	137	290	144	136	0	153	7	-1
9	E.Z. ♂, 66 J.	137	187	207	165	0	50	70	28
	Mittelwerte	143	207	199	157	0	63	56	14

Tabelle 5

5.5. Gegenüberstellung von Werten, die bei Patienten jeweils prä- und postoperativ gefunden wurden

Die hier folgenden Patienten sind schon einmal in den Tabellen 3 und 5 aufgeführt worden. Hier werden ihre prä- und postoperativen Werte noch einmal direkt gegenüber gestellt. Die Nummern auf der Tabelle links entsprechen den Nummern auf den Tabellen 3 und 5.

Nr.	Name Zustand	absolute AT nach...Min. 0	 45	 90	 135	relative AT nach...Min. 0	 45	 90	 135
	H.F. ♂, 44J.								
4	präoperativ	140	261	210	169	0	121	70	29
1	postoperativ	145	280	277	192	0	135	132	47
	L.F. ♂, 46 J.								
5	präoperativ	111	133	112	115	0	22	1	4
2	postoperativ	119	134	162	109	0	15	43	-10
	K.Y. ♂, 31 J.								
6	präoperativ	118	124	119	121	0	6	1	3
3	postoperativ	145	162	152	153	0	17	7	8
	K.H. ♂, 30 J.								
7	präoperativ	115	106	120	113	0	-9	5	-2
6	postoperativ	100	104	95	99	0	4	-5	0
	H.S. ♂, 40 J.								
8	präoperativ	126	187	163	119	0	61	37	-7
7	postoperativ	150	264	279	199	0	114	129	49
	A.J. ♂, 44 J.								
9	präoperativ	127	141	173	133	0	14	46	6
8	postoperativ	137	290	144	136	0	153	7	-1
	Mittelwerte								
	präoperativ	123	159	150	128	0	36	27	5
	postoperativ	133	206	185	148	0	73	52	15

Tabelle 6

6. Diskussion der Ergebnisse

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, hat der Ammoniak-Nüchternwert eine große Schwankungsbreite. Patienten ohne Erkrankungen des portosystemischen Gebietes haben im Mittel einen Nüchternwert von 86 µMol/l, wobei die Schwankungsbreite von 47 bis 106 µMol/l reicht. Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte der Ammoniaktoleranz von Lebergesunden mit den Schwankungsbreiten.

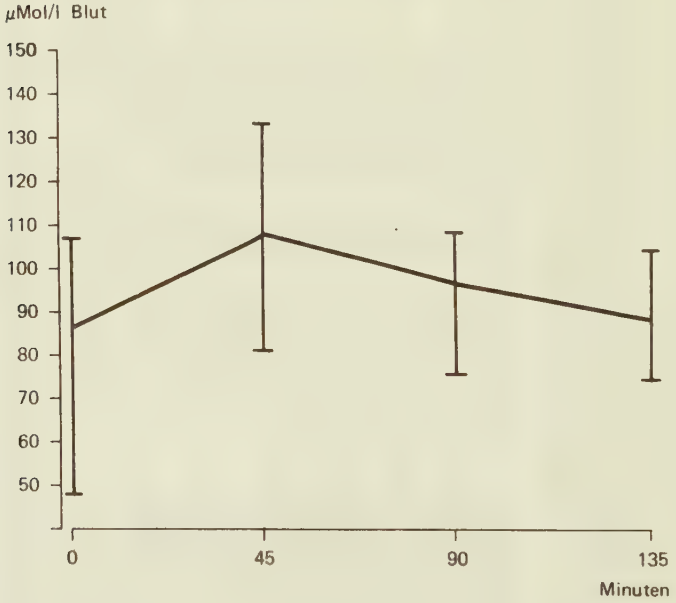

Abbildung 4: Absolute Ammoniaktoleranz von Lebergesunden. Mittlere Verlaufskurve und Schwankungsbreite (Bereich der minimalen und maximalen Konzentration) nach Gabe von 3 g Ammoniumchlorid

Eine im Anstieg steilere Mittelwertkurve als bei Lebergesunden findet sich bei Patienten mit unbehandelter portaler Hypertension (Abb. 5). Auch liegen alle Werte oberhalb der höchsten Werte von Lebergesunden (Tabelle 3 mit drei Ausnahmen jeweils bei 45 Min: Pat 5, 6 und 7 sowie einem fraglichen Wert bei 90 Min: Pat. 5).

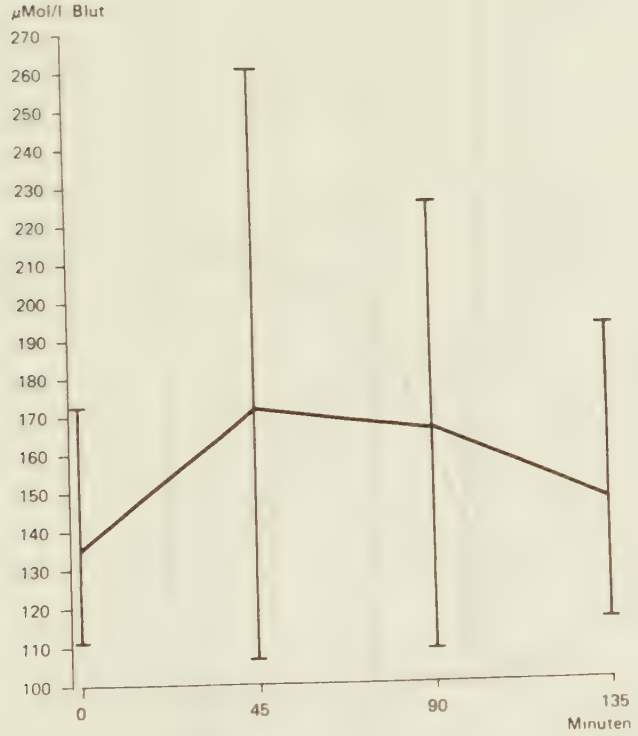

Abb. 5: Absolute Ammoniaktoleranz bei Patienten mit portaler Hypertension. Mittlere Verlaufskurve u. Schwankungsbreiten nach Gabe von 3 g Ammoniumchlorid

Die Mittelwertkurve mit den Standardabweichungen von Patienten mit portocavaler Anastomose (Abb. 6) unterscheidet sich grundlegend von den anderen Kurven: Der Anstieg des Blutammoniaks geht über den 45-Minuten-Wert und in 50 % der Fälle sogar über den 135-Minuten-Wert hinaus

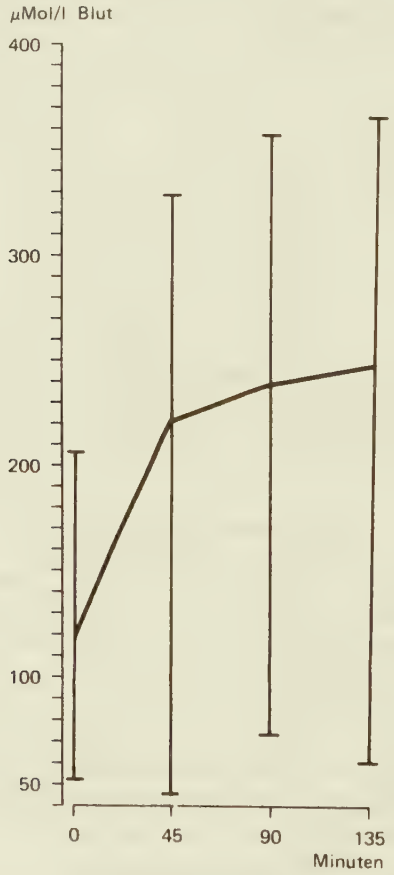

Abb. 6: Absolute Ammoniaktoleranz bei Patienten mit portocavaler Anastomose. Mittlere Verlaufskurve und Schwankungsbreiten nach Gabe von 3 g Ammoniumchlorid

Die Form der Mittelwertkurve von Patienten mit splenorenaler Anastomose (Abb. 7) ähnelt wieder den Kurven von Abbildung 4 und 5, jedoch liegen alle Werte dieser Kurve über den Mittelwerten der anderen Kurven.

Anders ist es mit den Schwankungsbreiten: Sie überlagern sich mit denen von Patienten mit unbehandelter portaler Hypertension. Daraus läßt sich schließen, daß die splenorenale Anastomose nicht sicher leistungsfähig ist (37).

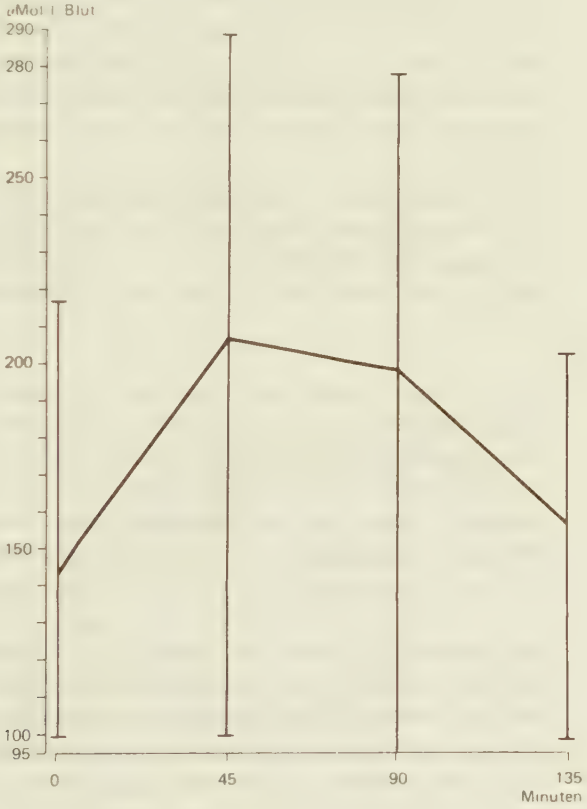

Abb. 7: Absolute Ammoniaktoleranz bei Patienten mit splenorenaler Anastomose. Mittlere Verlaufskurve und Schwankungsbreiten nach Gabe von 3 g Ammoniumchlorid.

Patienten mit Erkrankungen des portosystemischen Gebietes haben in der Regel einen wesentlich höheren Ammoniak-Nüchternwert als gesunde Probanden. Nur zwei Patienten (Tabelle 4 Nr. 1 und 2) bilden hier eine Ausnahme. Da sich die Ammoniaktoleranz eines Patienten auf seinem Nüchternwert aufbaut, ist auch die absolute Ammoniaktoleranz der in den Tabellen 3, 4 und 5 genannten Patienten höher - also schlechter - als bei gesunden Patienten.

Vergleicht man die Mittelwerte der relativen Ammoniaktoleranzen der einzelnen Patientenkollektive untereinander (Abb. 8), so zeigt sich, daß bei Patienten mit portaler Hypertension auch die relative Ammoniaktoleranz schlechter ist als bei gesunden Probanden.

Eine auffällige Verschlechterung gegenüber nicht operierten Patienten zeigt sich bei Zirrhotikern mit portocavaler Anastomose: Auch die relative Ammoniaktoleranz zeigt einen Anstieg über den 135 Minuten-Wert hinaus.

Nicht sicher abgrenzbar gegenüber Patienten mit portaler Hypertension ist die Mittelwertkurve der relativen Ammoniaktoleranz von Patienten mit splenorenaler Anastomose. Nach diesen Ergebnissen ist die Leistungsfähigkeit der splenorenalen Anastomose nur gering, was den angiographischen Befunden von SCHULZ et al.(31) entsprechen würde.

Der Ammoniaktoleranz-Test scheint nach diesen Ergebnissen geeignet, die Leistungsfähigkeit portocavaler und splenorenaler Anastomosen nachzuweisen. In Einzelfällen ist jedoch eine große Schwankungsbreite vorhanden, was zu weiteren Untersuchungen wie Coeliacographie und Splenoportographie Anlaß geben sollte.

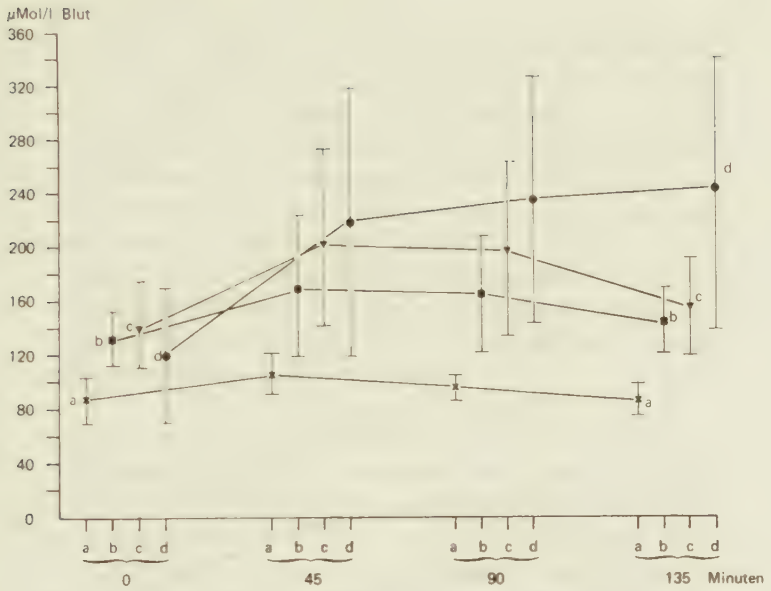

Abb. 8: Mittlere Verlaufskurven der absoluten Ammoniaktoleranzen mit den Standardabweichungen der einzelnen Patientenkollektive

a = Patienten ohne Erkrankungen des portosystemischen Gebietes

b = Patienten mit portaler Hypertension

c = Patienten mit splenorenaler Anastomose

d = Patienten mit portocavaler Anastomose

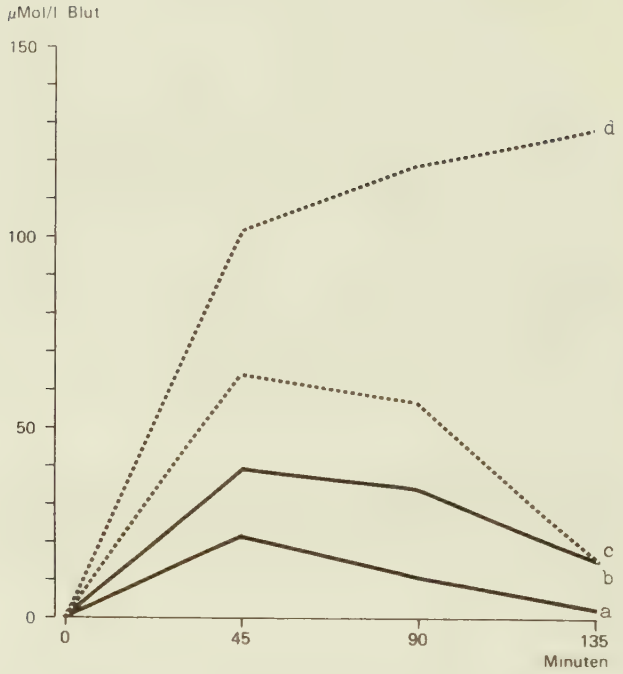

Abb. 9: Mittlere Verlaufskurven der relativen Ammoniaktoleranzen der einzelnen Patientenkollektive.

a = Patienten ohne Erkrankung des portosystemischen Gebietes

b = (durchgezogene Linie) Patienten mit portaler Hypertension

c = (gestrichelte Linie) Patienten mit splenorenaler Anastomose

d = Patienten mit portocavaler Anastomose

7. ZUSAMMENFASSUNG

Nach ausführlicher Erörterung der klinischen Problematik der portalen Hypertension und der beiden wichtigsten Entlastungsoperationen, nämlich der portocavalen und der splenorenalen Anastomose, wird die Stellung des Ammoniaks im Körper insbesondere im portalen Blut beschrieben. Es wird eine enzymatische Ammoniakbestimmung im venösen Blut dargestellt, die nach den Angaben der Firma Boehringer Mannheim GmbH (30) modifiziert wurde, und die unter der Kontrolle mit einer Ammoniak-Standardlösung als zuverlässige Bestimmungsmethode bezeichnet werden kann.

Nach den Angaben von van CAULAERT (5), ZIEGLER (50) und WAGNER et al. (42) wurde ein Ammoniaktoleranz-Test neu entwickelt unter der Annahme, daß mit Ammoniak angereichertes portales Blut bei einem Umgehungskreislauf um die Leber seinen Ammoniak im ganzen Körper verteilt und dadurch ein langsamerer Abbau des Ammoniaks zu Harnstoff gegeben ist.

Es wird an 35 Ammoniaktoleranztests nachgewiesen, daß die orale Ammoniakbelastung ein Abbild des pathologischen oder operativ angelegten Kollateralkreislaufes bringt. Da die Patienten sehr unterschiedliche Ammoniak-Nüchternwerte zeigten (47 - 217 /uMol/l), wurde eine relative Ammoniaktoleranz nach der Formel

relative Ammoniaktoleranz = absolute Ammoniaktoleranz - Nüchternwert

berechnet. Somit beträgt der Nüchternwert aller Patienten bei der relativen Ammoniaktoleranz 0 /uMol/l.

Die Mittelwerte der einzelnen Patientenkollektive "Gesund", "Portale Hypertension" und "Portocavale Anastomose" zeigen besonders bei der Berechnung der relativen Ammoniaktoleranz deutliche Unterschiede. Innerhalb der drei untersuchten Gruppen zeigt die Gruppe mit portocavaler Anastomose die stärksten Abweichungen von der Norm.

Eine Unterscheidung des Patientenkollektives mit splenorenaler Anastomose von dem Patientenkollektiv mit portaler Hypertension erscheint nicht möglich, was den angiographischen Befunden von SCHULZ et al. (31) entspricht: Die splenorenale Anastomose ist zur Druckentlastung weniger geeignet als die portocavale Shuntverbindung.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1) Bach, G., W.Friedel, F.H. Schulz:
Über geschlechtsdifferentes Verhalten der Blutammoniakkonzentration beim Menschen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen und die diagnostische Bedeutung des Blutammoniaks.
Dtsch. Gesundh. Wes. 14 (1959) 1655

2) Blakemore, A.H.:
The portocaval shunt for portal hypertension with special reference to cirrhosis of the liver.
Bull. Acad. Med. N.Y. 27 (1951) 477

3) Blakemore, A.H.:
Portocaval shunting for portal hypertension.
Surg. Gyn. Obstet. 94 (1952) 443
ref. n. Eßer

4) Bucher, H., W.A. Fuchs, J. Tauber, H.Rösler,R.Preisig:
Untersuchungen zur Shunt-Indikation bei Patienten mit portaler Hypertonie.
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969) 229

5) van Caulaert, C., Deviller, C.:
Ammoniémie experimentale après ingestion de chlorur d'ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique.
Compt. rend. Soc. biol. 111 (1932) 50
ref. n. Eßer

6) van Caulaert, C., C. Deviller:
Troubles provoques par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteit de cirrhose de Laennec.
Compt. rend. Soc. biol. 111 (1932) 739
ref. n. Eßer

7) Conn, H.O.:
Ammonia tolerance in liver disease.
J. Lab. & Clin. Med. 55 (1960) 855

8) Conn, H.O.:
Ammonia tolerance as an index of portal-systemic collateral circulation in cirrhosis.
Gastroenterology 41 (1961) 97

9) Conn, H.O.:
Ammonia tolerance in the diagnosis of esophageal varices. A comparison of endoscopic, radiologic and biochemical techniques.
J. Lab. & Clin. Med. 70 (1967) 442

10) Conn, H.O.:
Ammonia tolerance in assessing the patency of porto-caval anastomoses.
Arch. int. Med. 131 (1973) 221

11) Deimer, E., M. Wenzl:
Indikationsrichtlinien zu Shuntoperationen bei Zirrhotikern.
Wien, klin. Wschr. 81 (1969) 641

12) Documenta Geigy:
Scientific Tables
New York 1965

13) v. Eck, N.:
Voprosu o perevyazkie vorotnois veni. Predvaritelnoye soobshtsjenye.
Voen. med. St. Petersburg 130 (1877) 1
ref. nach Eßer

14) Egense, J.:
Ammonium Tolerance Test. A diagnostic aid in liver diseases.
Acta med. Scand. 167 (1960) 53

15) Eiseman, B., G.M. Lindeman, G.M. Clark:
Clinical evaluation of the ammoniumcitrate - tolerance test for determining the patency of a portocaval shunt.
J. Laborat. Clin. Med. 48 (1956) 579

16) Eßer, G.:
Pfortaderhochdruck und Eiweißstoffwechsel
Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin 1969

17) Grabner, G., H. Krygicz, A. Neumayr, H.Puxkandl:
Das Verhalten der Ammoniumtoleranz bei Leberkranken unter dem Einfluß von Acetazolamid und Chlorothiazid.
Wiener Z. f. inn. Med. 41 (1960) 81

18) Hennrich, G.:
Klinische Erfahrungen mit der Ammoniumchloridbelastung beim Pfortaderhochdruck, insbesondere als Funktionstest portocavaler Anastomosen.
Acta hepatosplen. 9 (1962) 1

19) Hennrich, G., H. Breuer:
Funktionsprüfungen portocavaler Anastomosen mit Hilfe des Ammoniumchlorid-Belastungstests.
Ärztl. Wschr. 13 (1958) 641

20) Hoffmeister, H.-E.:
Klinischer Verlauf und Leberdurchblutung nach Anastomosenoperationen bei Pfortaderhochdruck.
Med. Klin. 64 (1969) 2332

21) Juzbasic, D.M.:
Die Grundlagen für die chirurgische Behandlung der Ösophagusvarizen.
Dtsch. Z. Chir. 252 (1939) 711
ref. n. Eßer

22) Kleinschmidt, K.:
Eck-Fistel beim Menschen
Ref. Tagg. Niederrh. Westf. Chir. 62 (1935) 1302
ref. n. Eßer

23) Kline, D.V., R.C. Doberneck, B.K.Chun, R.B.Rutherford:
Encephalopathy in Graded Portocaval Shunts.
Ann. Surg. 164 (1966) 1003

24) Lautenbach, B.T.:
On a new function of the liver.
Philad. med. Times 7 (1876) 7
ref. n. Eßer

25) Mann, J.D., J.L. Bollman, K.A. Huizenga, T.Farrar
Blood ammonia, experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation.
Gastroenterology 27 (1954) 399

26) Müller-Beissenhirtz, W., H. Keller:
Zur Bestimmung des Blutammoniaks
Klin. Wschr. 43 (1965) 43

27) Müting, D.:
Die Entgiftungsfunktion der Leber bei Gesunden und bei Lebererkrankungen,
Hippokrates 35 (1964) 388

28) Rosenstein, P.:
Über die Behandlung der Leberzirrhose durch Anlegung einer Eck'schen Fistel.
41. Dtsch. Chir. Kongr. Berlin 12.4.1912
Verh. Dtsch. Ges. Chir. 41 (1912) 232
ref. n. Eßer

29) Schiff, M.:
Travaux du laboratoire de physiologie de Genève.
Ligature de la vein porte.
Rev. méd. Suisse rom. 1 (1881) 38
ref. n. Eßer

30) Schmidt, F.H., M. Schwarz:
Über die enzymatische Ammoniak-Bestimmung im Blut.
Klin. Wschr. 44 (1966) 591

31) Schulz, D., H. Frommhold, E. Raschke, E. Bücherle:
Die hämodynamische Typisierung der splenorenalen Anastomose.
Langenbecks Arch. Chir. Chirurg. Forum f. exp. u. klin. Forschung, Suppl. 1973, 355

32) Senn, A., A.H. Blakemore:
Neun Jahre Oesophagusvaricenbehandlung durch portale Dekompression. Erfahrungen und Ergebnisse.
Chirurg 26 (1955) 217

33) Sherlock, S., W.H.J. Summerskill, L.W. White,E.A.Phear:
Portal systemic encephalopathies neurological complications of liver disease.
Lancet 2 (1954) 453

34) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970) 700

35) Sobotta, J., H. Becher:
Atlas der Anatomie des Menschen
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962

36) Stahl, J.:
Studies of the Blood Ammonia in Liver Disease.
Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Significance.
Ann. int. Med. 58 (1963) 1

37) Stallkamp, B., R. Häring, St. John, M. Trieloff, L.C. Tung, J. Waldschmidt:
Die Ammoniaktoleranz zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit portocavaler und splenorenaler Anastomosen in der Pfortaderchirurgie.
Vortrag 14. Tagg. österr. Ges. f. Chir. Millstatt/ Kärnten, 13.-16. Juni 1973

38) Stolnikow, J.J.:
Die Stelle der Vv. hepaticarum im Leber- und im gesamten Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 28 (1882) 255
ref. n. Eßer

39) Storch, H.H., D. Krumhaar, W. Schmitz:
Chirurgische Behandlung der portalen Hypertension
Münch. med. Wschr. 111 (1969) 2555

40) Tansini, J.:
Ableitung des portalen Blutes durch die direkte Verbindung der V. portae mit der V. cava. Neues operatives Verfahren.
Zbl. Chir. 36 (1902) 937
ref. n. Eßer

41) Vidal, M.:
Traitment chirurgical des ascite.
Assoc. Franc. de Chir., 16. Kongr. Paris 21.10.1903
Ref. Presse méd. 11 (1903) 747. ref. n. Eßer

42) Wagner, K., K. Bürger, W. Schimmelpfennig, H.-B. Zimmermann:
Funktionsdiagnostik portocavaler Anastomosen mittels Ammoniak-Toleranz-Test (ATT).
Vortrag: 8. Wiss. Chir. tagg. d. DDR, Berlin 21.-25.9.70

43) Wagner, K., W. Schimmelpfennig, G. Schneider:
Die Bedeutung des Ammoniak-Toleranztests (ATT) bei der Diagnostik der portalen Hypertension und der Funktionsprüfung portocavaler Anastomosen.
Dtsch. Gesd. wes. 24 (1969) 1799

44) Wagner, K., G. Schneider, D. Theuer:
Zum Wert der Ammoniakbestimmung nach Müller-Beissenhirtz in der Leberdiagnostik.
Dtsch. Gesd. wes. 23 (1968) 2459

45) Wagner, K., G. Schneider, H.B.Zimmermann, W. Schimmelpfennig, D. Theuer:
Über die Beeinflussung der artefiziellen Hyperammoniämie durch verschiedene Aminosäuren.
Z. ges. inn. Med. Grenzgeb. 25 (1970) 602

46) Wagner, K., W. Wirbatz, H.-B.Zimmermann, W. Schimmelpfennig:
Die Resorption von Ammoniumchlorid aus dem Dünndarm unter den Bedingungen der portalen Hypertonie.
Z. ges. inn. Med. Grenzgeb. 25 (1970) 556

47) Weinreich, J.:
Die portale Hypertension der chronischen Lebererkrankungen und ihre Therapie.
Med. Mschr. 23 (1969) 56

48) White, P.L., E.A. Phear, W.H.J. Summerskill, S. Sherlock:
Ammonium tolerance in liver disease: Observations based on catheterization of the hepatic veins.
J. clin. Invest. 34 (1955) 158

49) Wildhirt, E., K.D. Eggenweiler:
Probleme der portalen Hypertension und ihre Behandlung.
Dtsch. med. J. 19 (1968) 375

50) Ziegler, K.:
Klinische Untersuchungen zur Ammoniaktoleranz.
Arch. klin. Med. 215 (1968) 340

Ich möchte mir erlauben, Herrn Professor Dr. med. R. Häring für die Überlassung des Themas und für viele Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbei zu danken.

Berlin, April 19''

LEBENSLAUF

Name:	Michael Trieloff
geboren:	27. April 1947 in Berlin
1953:	Einschulung in die 8./ 9. Grundschule in Berlin 65
1954:	Übersiedlung nach Berlin 46, Umschulung in die 15. Grundschule
1957:	Umschulung in das Lilienthal-Gymnasium zu Berlin - Lichterfelde
1965:	Umschulung in die Louise-Henriette-Schule zu Berlin - Tempelhof
1967:	Abitur
Mai 1967:	Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
1968:	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1971:	Ärztliche Vorprüfung
1973:	Eheschließung
1974:	Ärztliche Prüfung
1. 11. 74 - 31. 12. 74	Medizinalassistent in der Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Dir.:Prof. Dr. G. Hörmann)
1. 1. 75 - 30. 4. 75	Medizinalassistent in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. H. Franke)
1. 5. 75 - 30. 6. 75	Medizinalassistent in der Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Dir.:Prof. Dr. G. Hörmann)
15. 7. 75- 14. 11. 75	Medizinalassistent in der II. Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln (Dir.: Prof. Dr. I. Boll)
17. 11. 75	Approbation als Arzt
Seit 15. 11. 75	Wissenschaftlicher Assistent in der Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Dir.:Prof. Dr. G. Hörmann)

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198